

In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful



### Copyright disclaimer

"La faculté" is a website that collects medical documents written by Algerian assistant professors, professors or any other health practicals and teachers from the same field.

Some articles are subject to the author's copyrights.

Our team does not own copyrights for some content we publish.

"La faculté" team tries to get a permission to publish any content; however , we are not able to contact all authors.

If you are the author or copyrights owner of any kind of content on our website, please contact us on: [facadm16@gmail.com](mailto:facadm16@gmail.com) to settle the situation.

All users must know that "La faculté" team cannot be responsible anyway of any violation of the authors' copyrights.

Any lucrative use without permission of the copyrights' owner may expose the user to legal follow-up.



**FACULTE DE MEDECINE D'ALGER**

**1<sup>ère</sup> ANNEE MEDECINE**

# **Lésions** **et réparation** **de l'ADN**



**Enseignante :Dr OUABBOU. Z**

**Année universitaire :2015/2016**

# **LESIONS ET REPARATION DE L'ADN**

## **A- Lésions et mutations**

### **I-Définitions**

### **II- Classification des mutations**

### **III- Agents mutagènes**

### **IV- Types de lésions**

## **B- Mécanismes de réparation**

### **I) Mécanismes de réparation procaryote (E-Coli)**

#### **1) Mécanismes prenant place en dehors de la période de réplication**

- a) Réparation par réversions directe des lésions**
- b) Réparation par excision de base (système BER)**
- c) Réparation par excision de nucléotide (système NER)**

#### **2) Mécanismes de réparation liés à la période de réplication**

- a) Réparation de mésappariements par le système Mut HLS**
- b) Réparation par recombinaison**

#### **3) Le système SOS chez E-coli**

### **II) Mécanismes de réparation eucaryote**

# Introduction

- L'ADN comme toute macromolécules de l'organisme subit **des dommages (lésions)** qu'ils soient **spontanés** ou **induits par des agents endogènes ou exogènes** (physiques ou chimiques ).
- L'ADN est la seule macromolécule qui soit capable d'être **réparée** après avoir subi des lésions.
- De nombreux mécanismes **de surveillances** mettant en jeu plus d'une centaine d'enzyme **réparent et corrigent** la plupart de ces lésions avec une efficacité remarquable
- Malgré ces mécanismes de réparation , il existe un échappement générateur **de mutation**.

✓ **Chaque jour les  $\approx 10^{13}$  cellules de l'organisme subissent 1000 à 10000 lésions de l'ADN / cellule!!!**

Pour bien comprendre l'impact des lésions de l'ADN et les mécanismes de réparation

trois aspects seront traités:

✓ **Origines et types d'agents responsables des lésions;**

✓ les types de lésions;

✓ les réponses cellulaires

# A- Lésions et mutations

## I-Définitions

- Lésion ou dommage de l'ADN
  - ✓ Toute modification chimique non physiologique , endogène ou exogène de l'ADN qui perturbe le fonctionnement ( si elle persiste).

- **Mutation**

- ✓ **Lésion d'ADN non réparée;**
- ✓ **On distingue les microlésions et les macrolésions;**
- ✓ **Une microlésion\*\*\*\*:**
  - Elle s'étendent sur une ou plusieurs pb;
  - Généralement réparable
  - Microlésion non réparée = **mutation génique dite ponctuelle**
- ✓ **Une macrolésion:**
  - Elle s'étendent sur quelques dizaines de pb à des segments chromosomiques , voir des chromosomes entiers
  - Généralement irréparable
  - Mutation chromosomique

- ✓ Les mutations peuvent être **transmises à la descendance** si elles se réalisent dans des **génomes de cellules germinales**.
- ✓ Les mutations de cellules **somatiques entraînent** des modifications **au sein même de l'individu**.
- Ces mutations permettent l'évolution de l'espèce, mais malheureusement elles sont responsables d'un grand nombre de maladies génétique
- **Le phénotype** correspond à l'ensemble des caractères observables de l'individu.



- **Mutant** : C'est un nouveau individu ( organisme ou cellule )  
provenant d'une mutation .
- **Mutagenèse**
  - ✓ C'est le processus par lequel se produit une mutation .
  - ✓ La mutagenèse:    - Spontanée = fortuite= aléatoire  
                              - Induite ou provoquée = action d'agents mutagènes
- **Agents mutagènes**
  - ✓ Substances ou événements qui fait augmenter le taux de mutations
  - ✓ Deux sortes de mutagènes :
    1. **Mutagène physique** (déchire le brin d'ADN)  
Ex : rayons X, UV
    2. **Mutagène chimique** (mlc qui pénètre ds le noyau de la  $\phi$ )  
Ex : benzène présent ds la fumée de cigarette

- **Mutations cumulatives**

- ✓ Plusieurs mutations inoffensives peuvent s'additionner et donner une mutation plus grave (ex : certains cancers).

**N.B.**

La plupart des cancers résultent de la combinaison de plusieurs mutations (certains peuvent être héritées).

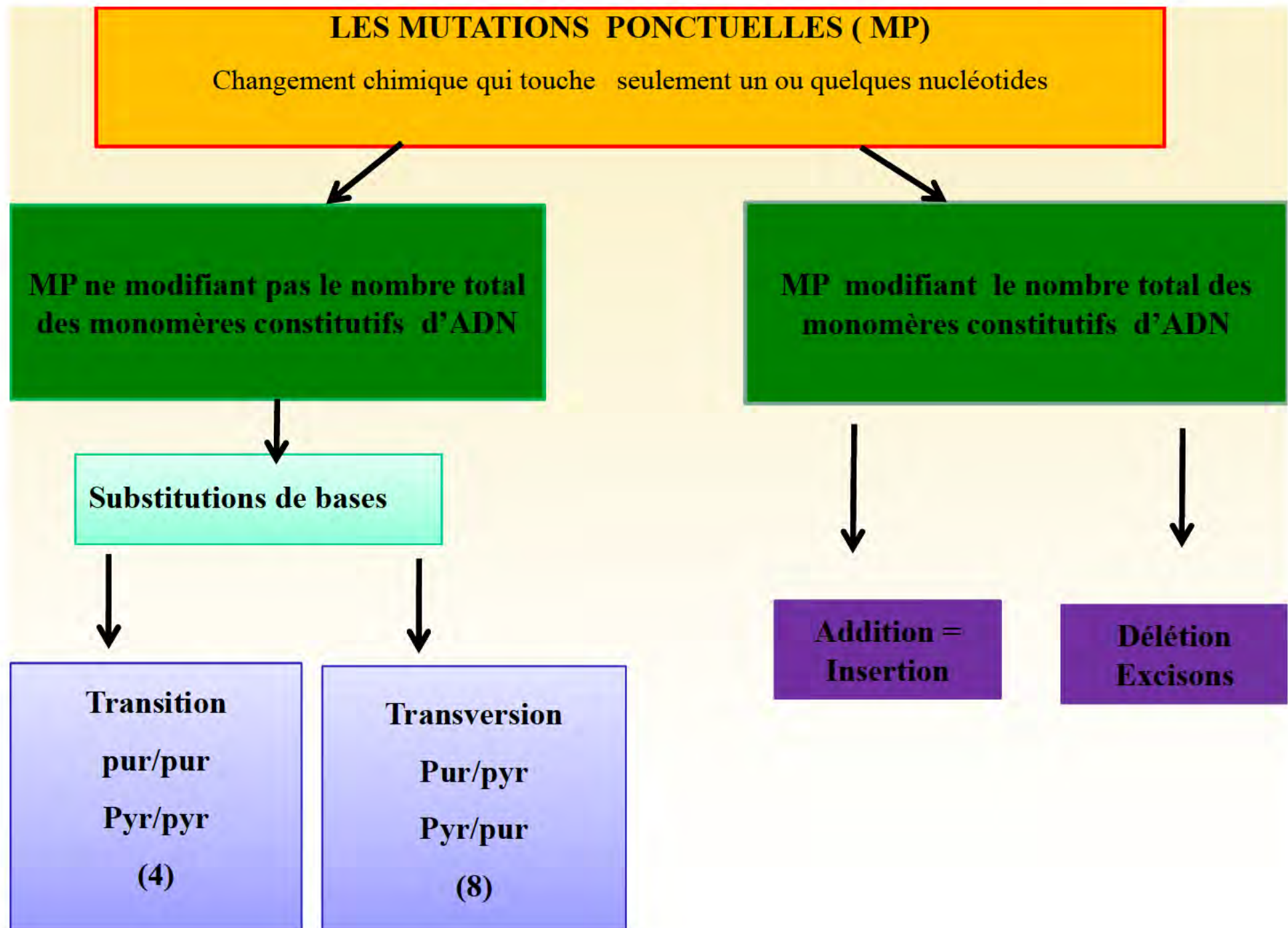
## **II- Classification des mutations**

### **❖ Les mutations diffèrent par leur:**

- ✓ Nature
- ✓ Déterminisme
- ✓ Localisation
- ✓ Impacte moléculaire
- ✓ Conséquence
- ✓ Manifestation clinique

### **❖ Il existe trois grandes catégories :**

- ✓ Les mutations ponctuelles = micromutation = microlésions :+++++
- ✓ Les mutations par variation structurale chromosomique = macromutations
- ✓ Les mutations numériques



## Différents types de mutations ponctuelles et conséquences

C A C T G G A A T T T G  
G U G A C C U U A A A C  
Val — Thr — Leu — Asn

ADN brin transcrit

ARNm

Protéine

### Séquence de référence

### Mutation silencieuse

Redondance du code génétique

### Addition/ Insertion

Changement du cadre de lecture

C A C T G G A A T T T G ADN avant  
C A C T G G T A A T T T ADN après  
G U G A C C A U U A A A ARNm  
Val — Thr — Ile — Lys Protéine

### Délétion

Changement du cadre de lecture

C A C T G G A A T T T G ADN avant  
C A C T G G A T T T G ADN après  
G U G A C C U A A A C ARNm  
Val — Thr — ... — Protéine

## Substitution

C A C T G G A A T T T G ADN avant  
C A C T G T A A T T T G ADN après  
G U G A C A U U A A A C ARNm  
Val — Thr — Leu — Asn protéine

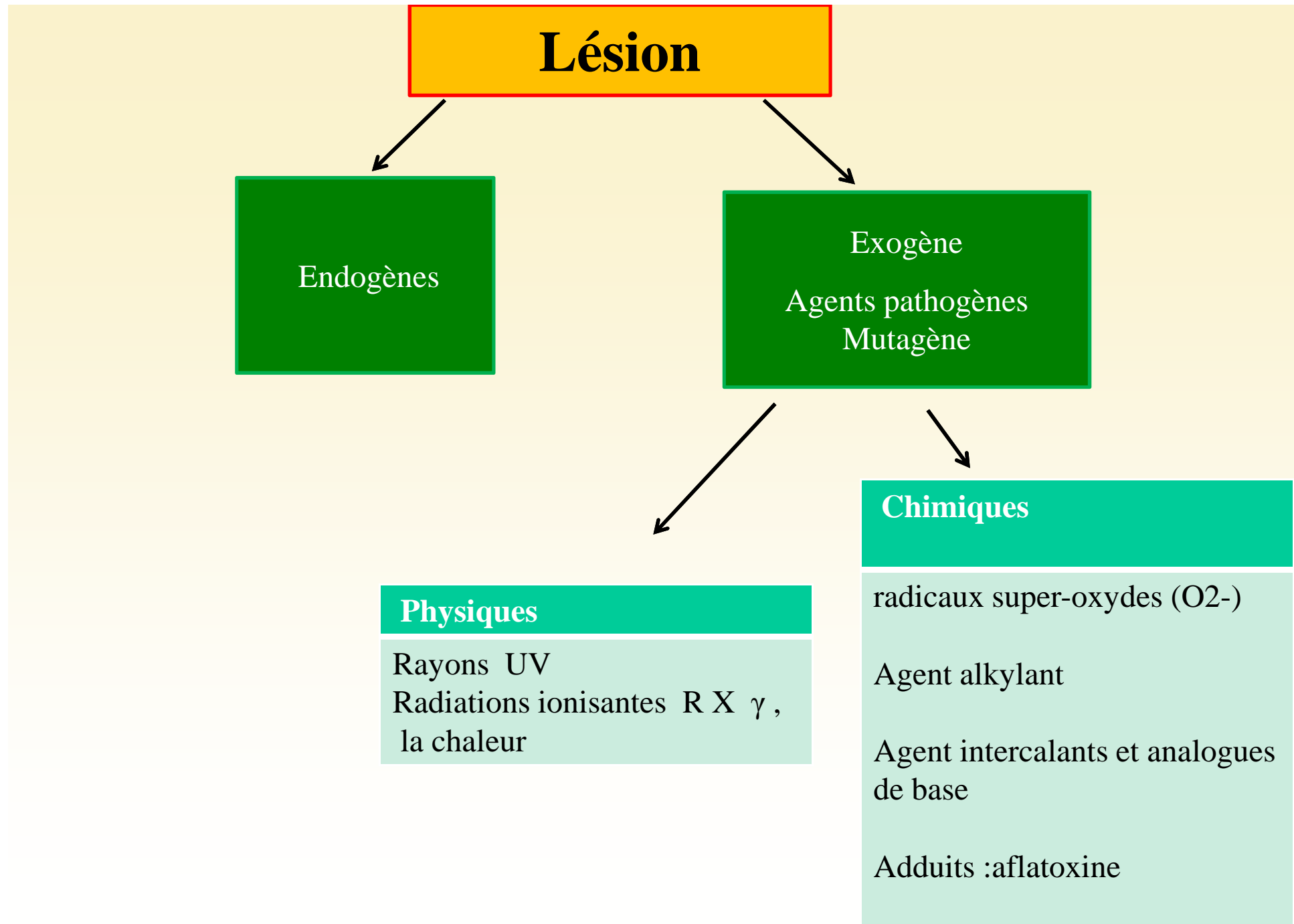
### Mutation faux-sens=contre sens

C A C T G G A A T T T G ADN avant  
C A C T C G A A T T T G ADN après  
G U G A G C U U A A A C ARNm  
Val — Ser — Leu — Asn protéine

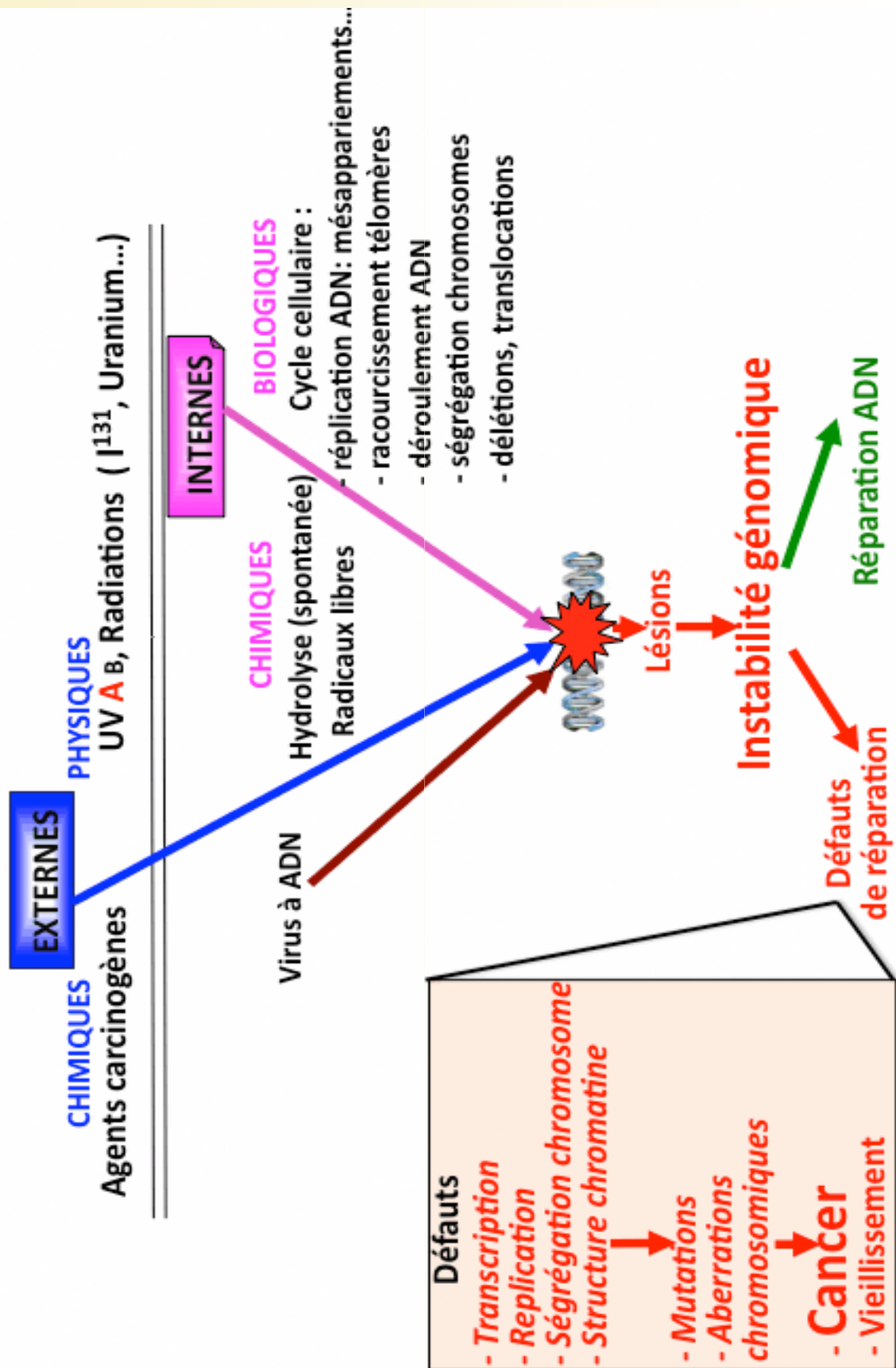
### Mutation non-sens

C A C T G G A A T T T G ADN avant  
C A C T G G A C T T T G ADN après  
G U G A C C U G A A A C ARNm  
Val — Thr — ... — Protéine  
Codon stop

# III- Agents mutagènes



# ORIGINE DES « LÉSIONS » DE L'ADN : FACTEURS DE RISQUES





# IV- Types de lésions

## 1) Lésions endogènes sans agents exogènes

- **Des mauvaises incorporations de bases**
- **Des dépurinations et dépyrimidations** qui correspondent à des pertes de bases par hydrolyse de la liaison  $\beta$ -N-glycosidique
- **Des désaminations** qui correspondent à des pertes de groupement amine sur les bases C, A et G.
- **Des erreurs de méthylations**, les méthylations, participent à l'expression du gène et se réalisent souvent au niveau des îlots CpG. Les erreurs de méthylations donnent des alkylations sur le carbone C6 au lieu du carbone C5 entraînant des absences de formation de liaisons H entre bases.

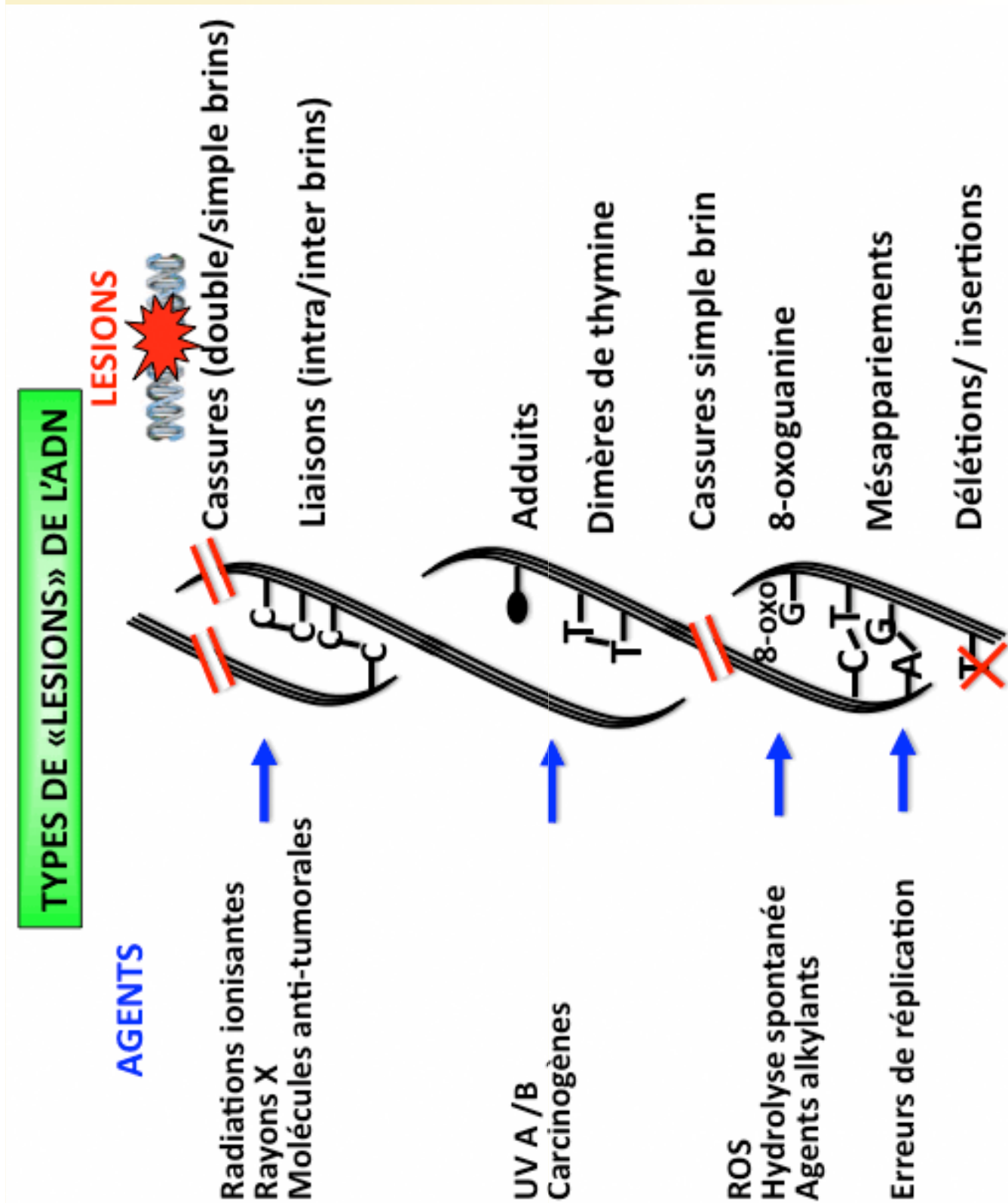
## 2) Lésions provoquées par des agents pathogènes

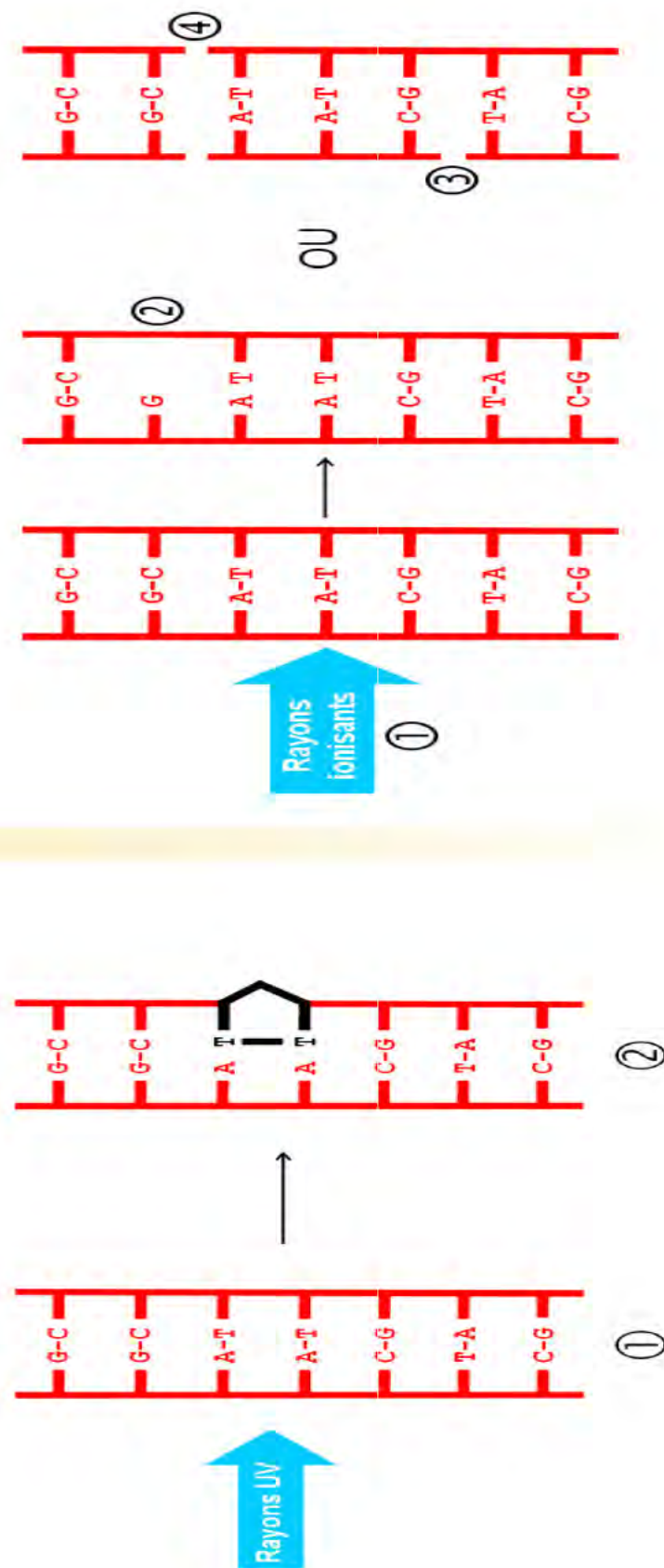
### a) Les lésions dues à des mutagènes physiques

- **Formation de dimères de Thymine (TpT)** qui correspondent à la formation de liaisons covalentes entre deux Thymine (R UV)
- **Ionisation de bases et coupures simple ou double brin de l'ADN par rupture du D-ribose** dus aux rayonnements ionisants : rayons X et rayons  $\gamma$ .
- **Désamination**, en effet les excès de chaleur peuvent également avoir une origine exogène.

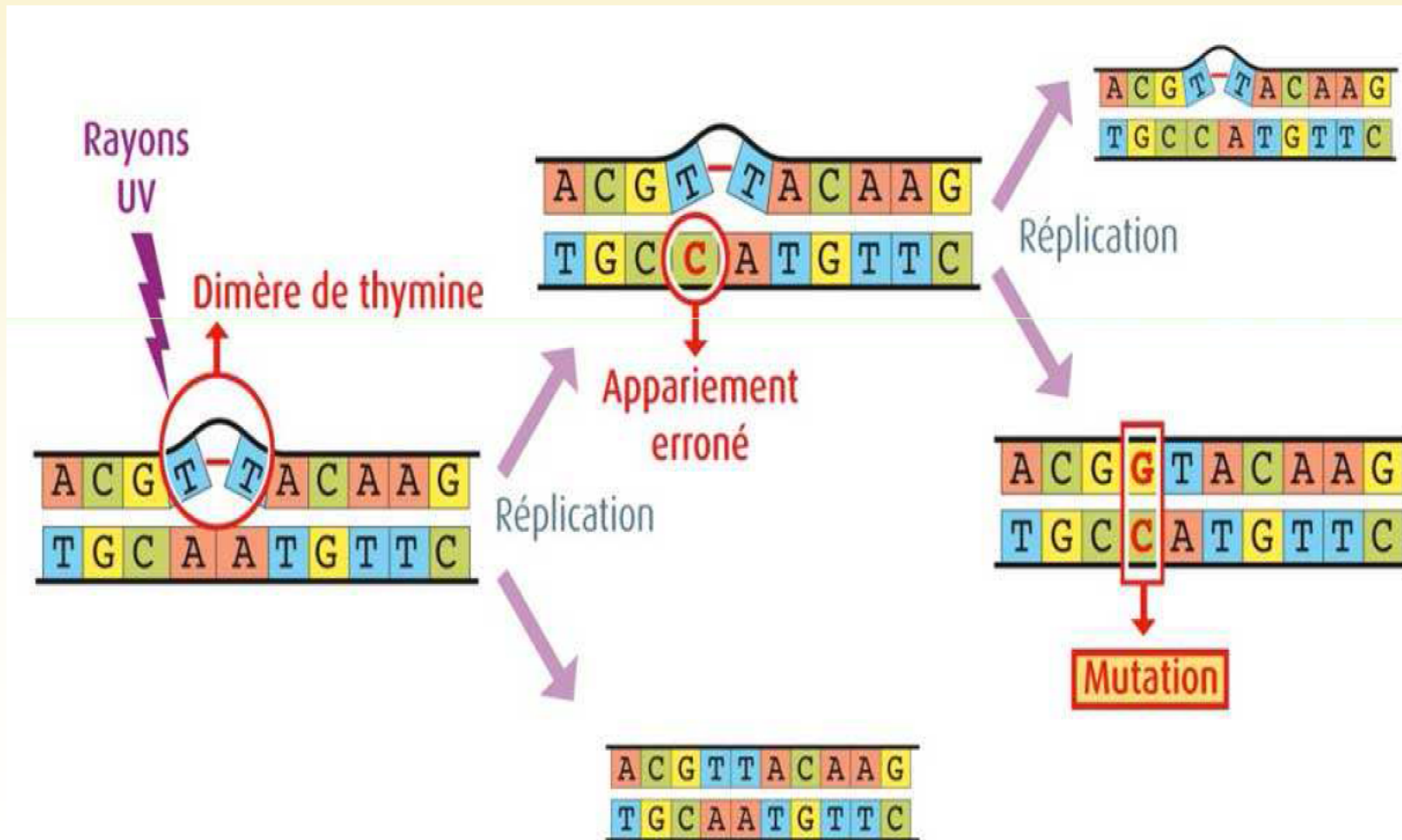
### b) Les lésions dues à des mutagènes chimiques

- **Formation de lésions oxydatives** par des ERO (espèces réactives oxygénées) qui peuvent être exogène ou endogène.
- **Addition de molécules exogènes** qui créent également des distorsions de l'ADN. On compte les aflatoxines, les benzantracènes, les agents alkylants, les agents intercalants, le cis-platine





# Lésions et mutations



## **B- Mécanismes de réparation**

### **I) Mécanismes de réparation procaryote (E-Coli)**

#### **1) Mécanismes prenant place en dehors de la période de réplication**

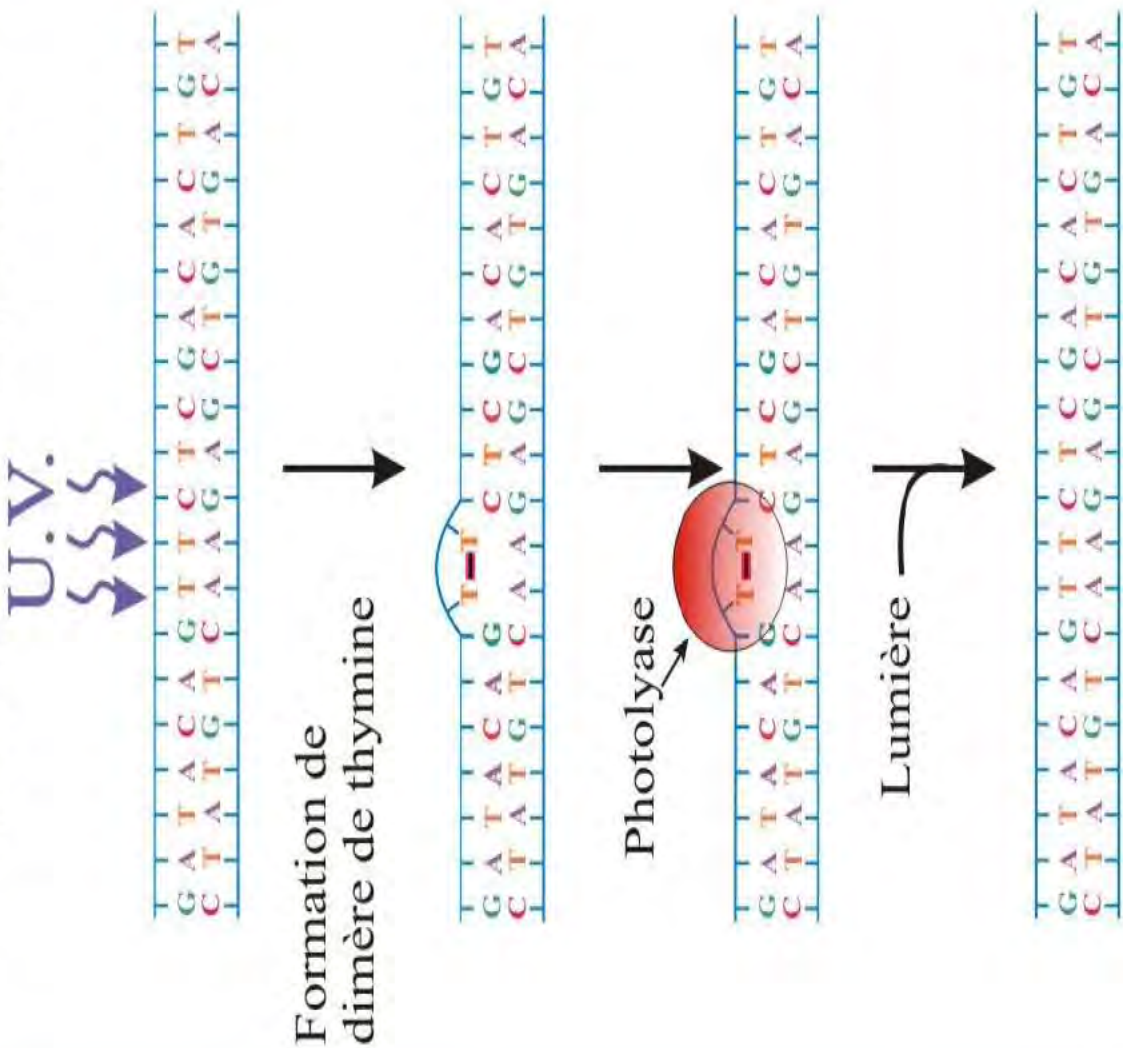
##### **a) Réparation par réversions directe des lésions :**

- ❖ Ce type de réparation utilise très peu de protéines , ne nécessite pas l'action de nucléases et restore immédiatement les liaisons.
- **Photo-réactivation** : **les photolyases** participent à la réparation de l'ADN par coupure des liaisons covalentes au niveau des dimères de thymine.
- **Réversion de coupure simple brin** : par une **ADN ligase** lorsqu'il n'y a pas de pertes de bases.
- **Réversion de dépurination par une purine insertase** : restore la liaison osidique, enzyme spécifique d'une base.



## **Réparation de l'ADN par photoréactivation.** **Exemple de réparation d'un dimère de thymine.**

R.Moreda - Lycée Docteur Lacroix - Narbonne



## b) Réparation par excision de base (système BER)

- Ce mécanisme est présent chez les procaryotes et les eucaryotes
- Ce système est sollicité à chaque fois que la lésion est une altération de base ( base éliminée ou endommagée): **dépuration, désamination oxydative, oxydation , bases remplacée par analogue de base.**
- Le système BER permet l'élimination des bases anormales et la réparation du site AP.

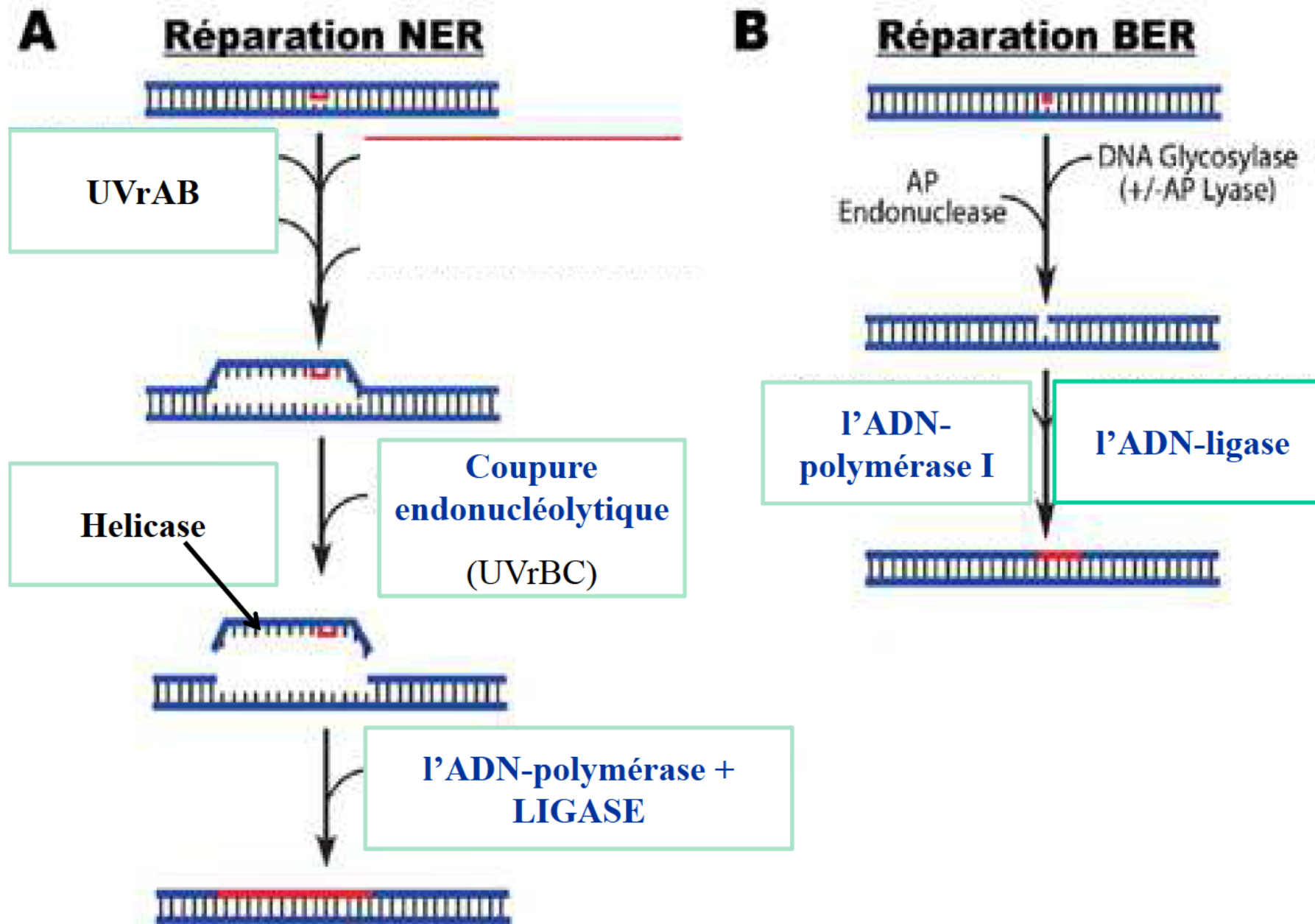
### ❖ Mécanisme:

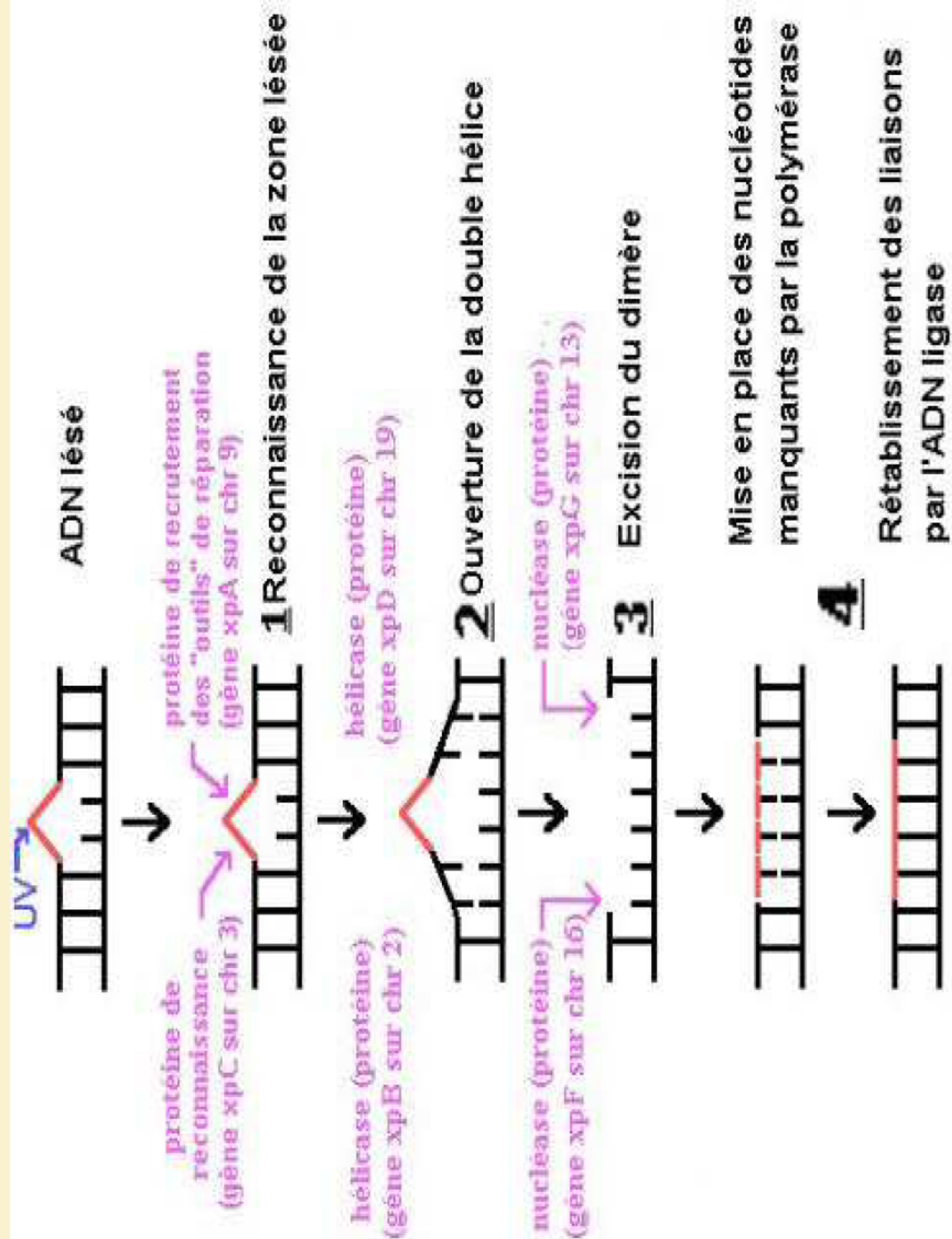
- **L'ADN glycosylase** coupe la liaison N-glycosidique entre la base anormale et le désoxyribose, entraînant l'apparition d'un site AP.
- Il y a uniquement extraction de la base sans coupure de liaison phosphodiester.
- **Une endonucléase 3'-5'** coupe la liaison phosphodiester adjacente au site AP,
- **l'ADN-polymérase I** enlève le site AP et synthétise le morceau d'ADN manquant,
- **l'ADN-ligase** met en place la liaison Phosphodiester manquante.

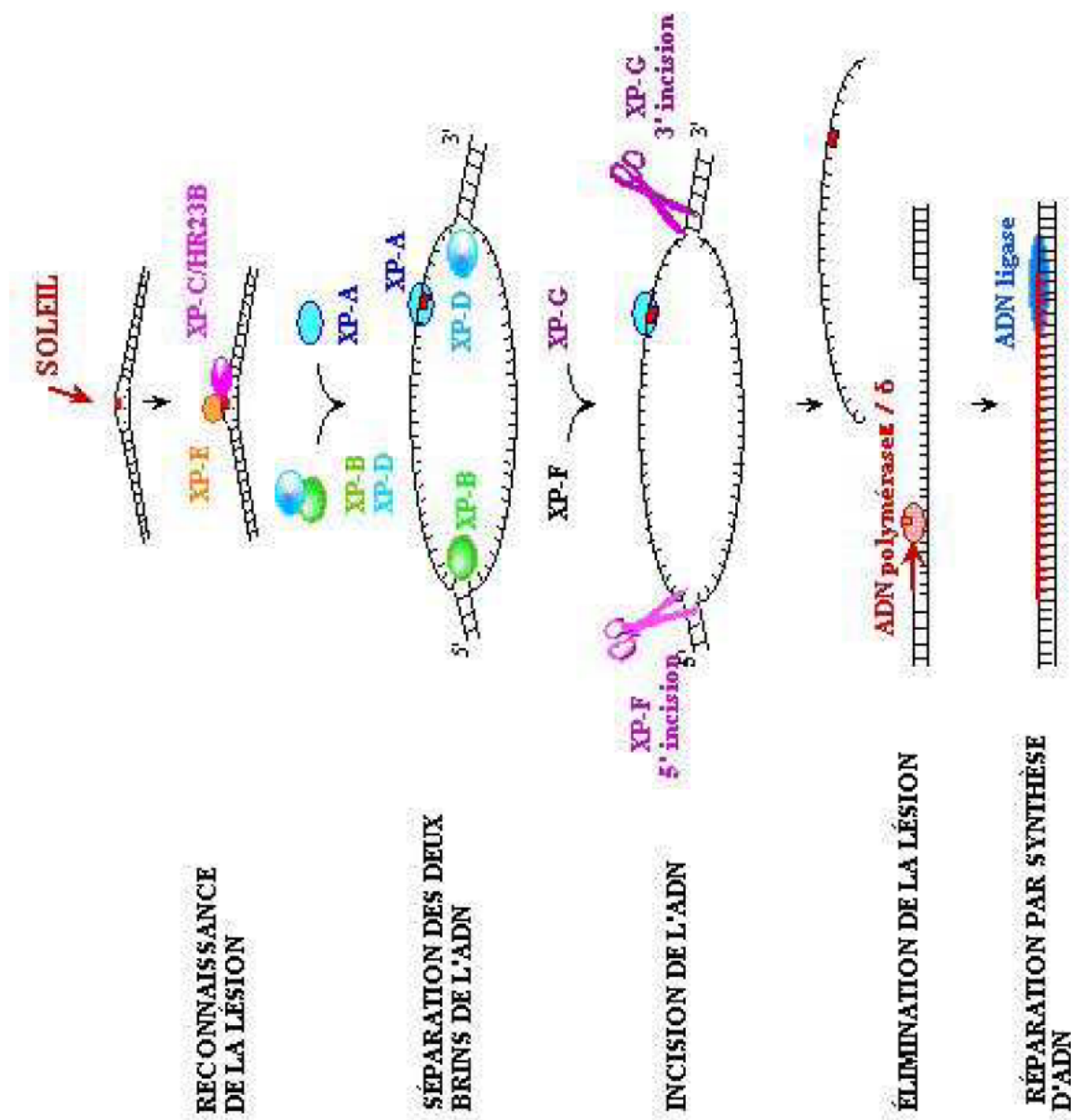


### c) Réparation par excision de nucléotides (système NER) :

- Ce mécanisme est présent chez les procaryotes et les eucaryotes
- Permet la réparation de plusieurs nucléotides.
- ❖ Mécanisme: Le système NER correspond au mécanisme de réparation par les UV (Uvr). Le complexe Uvr A, B, C, D
- Reconnaissance de la lésion par les molécules le complexe **Uvr AB**
- **Coupure endonucléolytique** de part et d'autre de la lésion (UvrBC)
- Elimination du brin par hélicase (UvrD)
- l'ADN-polymérase synthétise le morceau d'ADN manquant,
- l'ADN-ligase met en place la liaison Phosphodiester manquante.







**SCHEMA GÉNÉRAL DE LA RÉPARATION DE L'ADN PAR EXCISION DE NUCLEOTIDE  
INDIQUANT LE RÔLE DES FACTEURS MUTÉS CHEZ LES XERODERMA PIGMENTOSUM**

## 2) Mécanismes de réparation liés à la période de réplication

### a) Réparation de mésappariements par le système Mut HLS

- Ce mécanisme est également présent chez les procaryotes et les eucaryotes et est post-réplicatif.
- Il permet la réparation des erreurs **d'appariement entre les chaînes d'ADN après la réplication ainsi que les petites délétions ou additions.**
- Le mécanisme **Mut HLS** nécessite la reconnaissance du brin néosynthétisé de l'ADN grâce aux méthylations des adénines du brin anciennement synthétisé de l'ADN, ceci permettant la distinction entre les deux brins.
- Une endonucléase rompt ensuite le brin néosynthétisé et la partie portant la lésion est éliminée.

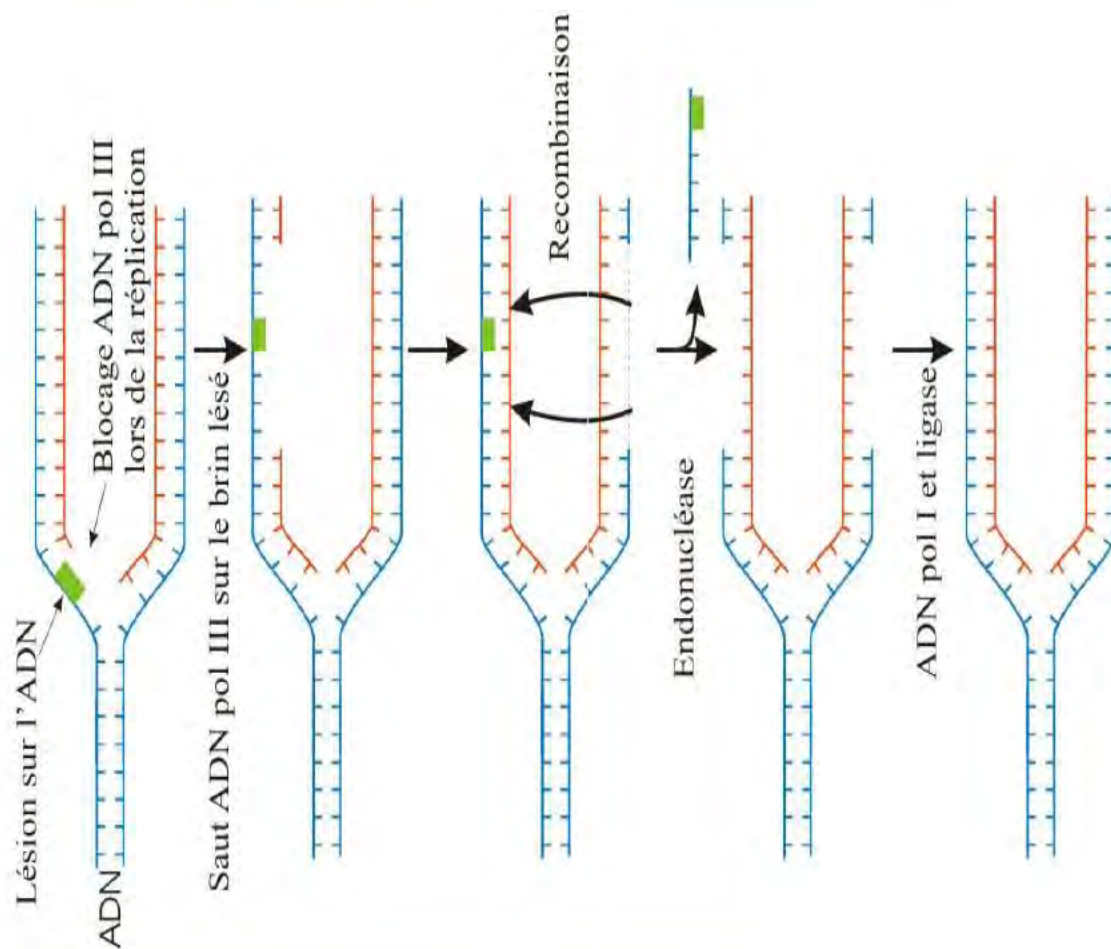
## b) Réparation par recombinaison

- La réparation par recombinaison correspond à la **synthèse translésionnelle (TLS)** qui consiste à poursuivre la réplication de l'ADN au niveau d'une lésion du brin matriciel de l'ADN ne permettant aucun appariement.
- Elle se réalise en même temps que la réplication.

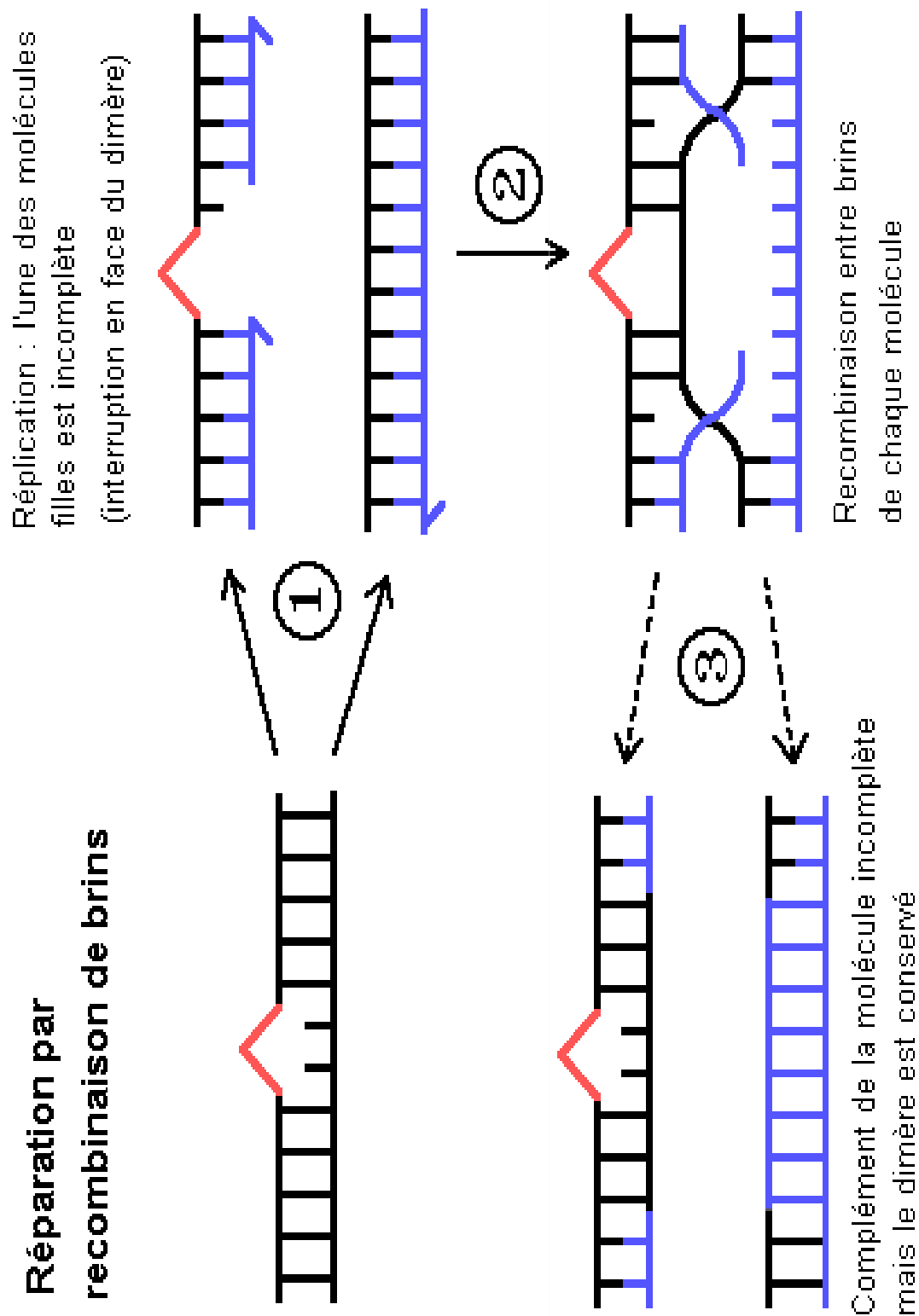


## Réparation de l'ADN avec recombinaison.

R. Moreda - Lycée Docteur Lacroix - Narbonne



## Réparation par recombinaison de brins



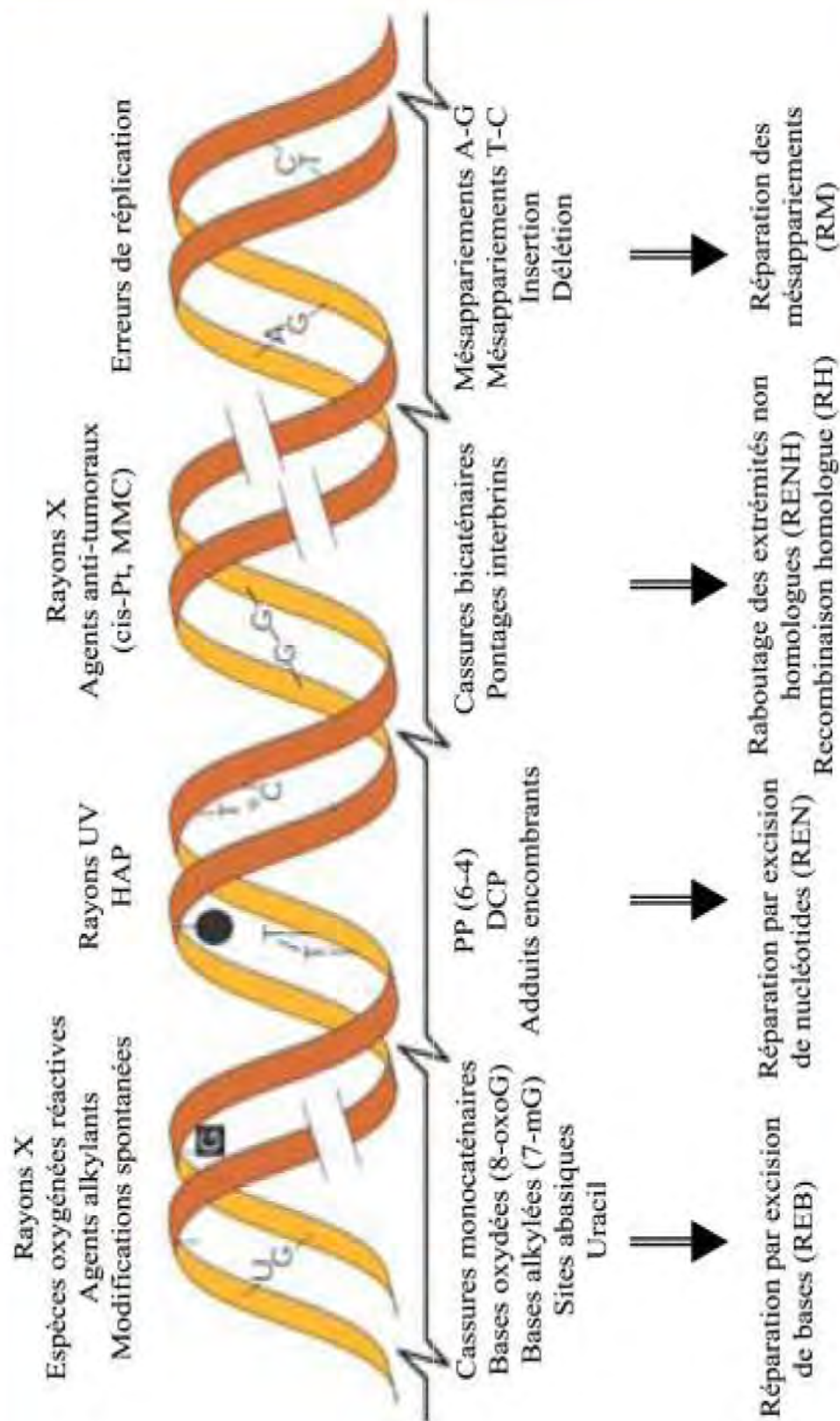
source : Beth A.Montelone, Division of biology, Kansas State University



### 3) Le système SOS chez E-coli

- Le système SOS regroupe un ensemble de gènes (env. 30) qui est impliqué dans la réplication de l'ADN, dans la réparation de l'ADN et dans la division cellulaire et dont l'expression est contrôlée par une altération de l'ADN.
- Le système SOS fonctionne comme un système de type opérateur, on se trouve face à deux états, qui utilisent ou non les protéines **Rec A** qui sont les protéines clé de la recombinaison procaryote :
  - ✓ Un **état non induit**, sans Rec A
  - ✓ Un **état induit**, avec Rec A qui est toujours présent dans la cellule mais en petites quantités.
  - ✓ Les différents gènes participant au système SOS forment un **régulon** qui est un groupe de gènes dont l'expression est contrôlée par une même protéine.

## Source du dommage



## Mode de réparation

## II) Mécanismes de réparation eucaryote

- Les mécanismes de réparation ont été hautement conservés au cours de l'évolution : le mécanisme de réparation eucaryote a des analogies avec E-Coli.
- dans différents types de la réparation : réversion directe du dommage, le système BER, le système NER, la réparation des mésappariements, la réparation par recombinaison.
- Chez les eucaryotes il n'y a pas d'équivalent du système; mais plutôt relocalisation et concentration des protéines de réparation dans des complexes sub-nucléaires.
- le génome étant trop compliqué, et ainsi il n'y a donc pas de système de réparation de type SOS (donc pas de protéine de type Rec A).

# FIN

